

Un modèle épidémiométrique de la lèpre

M. F. LECHAT,¹ J. Y. MISSON,² C. M. VELLUT,³ C. B. MISSON⁴ & A. BOUCKAERT⁵

Un modèle épidémiométrique de la lèpre est décrit, qui doit permettre d'évaluer l'efficacité à long terme des mesures de contrôle de la lèpre. Ce modèle a été développé à partir de données d'observation récoltées au cours de 16 ans (1955-1970) dans le sud de l'Inde, chez plus de 35 000 malades.

Une méthode a été mise au point pour procéder à l'estimation des paramètres échappant à l'observation directe, à savoir la durée du temps d'incubation et le pouvoir infectieux des différentes formes de lèpre, lépromateuse ou tuberculoïde, en fonction de la durée et de l'assiduité au traitement.

Ce modèle a été utilisé pour simuler, sur une période de 20 ans, la réduction d'incidence que l'on pourrait attendre de diverses mesures de contrôle, hypothétiques ou réelles, telles que la vaccination, un dépistage plus précoce, des activités d'éducation sanitaire visant à réduire l'abandon de traitement, et l'isolement sélectif, temporaire ou prolongé, des malades lépromateux.

En accord avec les recommandations des Comités d'experts de l'OMS, la lutte contre la lèpre, dans la plupart des pays du monde, est basée sur le dépistage précoce et le traitement régulier du plus grand nombre possible de malades. Cette politique s'appuie sur des arguments sérieux: absence de réservoir connu autre que l'homme, transmission présumée directe sans intervention de vecteur, pouvoir infectieux réduit de la forme tuberculoïde de l'affection (1), diminution rapide du pouvoir infectieux chez les malades lépromateux à la suite de la chimiothérapie spécifique par les sulfones (2, 3).

Néanmoins, en dépit d'efforts considérables menés depuis plus de vingt ans, et malgré tous les espoirs, le contrôle de la maladie n'a pas été atteint, encore moins l'éradication. Le moment semble donc être venu d'évaluer les résultats des campagnes contre la lèpre.

C'est dans ce but que le présent modèle a été élaboré.

DESCRIPTION DU MODÈLE

Structure

Sous la forme présente, le modèle distingue 10 états différents, correspondant aux différents stades par lesquels un individu peut passer. L'évolution de la maladie est représentée par la transition d'un état à un autre (fig. 1).

Tous les individus peuvent être classés à un moment donné selon leur appartenance à un de ces états et à un seul.

Définition des états

Les termes utilisés pour qualifier les états et les transitions ont été définis comme suit:

Susceptible: individu qui n'est pas et n'a jamais été atteint de la maladie. Tous les susceptibles peuvent contracter la maladie et tout individu naît susceptible.

Latent: individu infecté, sans que la maladie soit décelable par les méthodes actuelles. Un individu latent ne peut transmettre la maladie. Un individu susceptible passe à l'état latent par suite d'un contact effectif avec un individu infectieux. Par contact effectif, on entend un contact qui entraîne l'infection, sans préjuger du mécanisme de transmission. Bien que l'état latent, par définition même, ne puisse être décelé, il a été inclus dans le modèle en raison de la longue durée de latence qui caractérise la lèpre, et

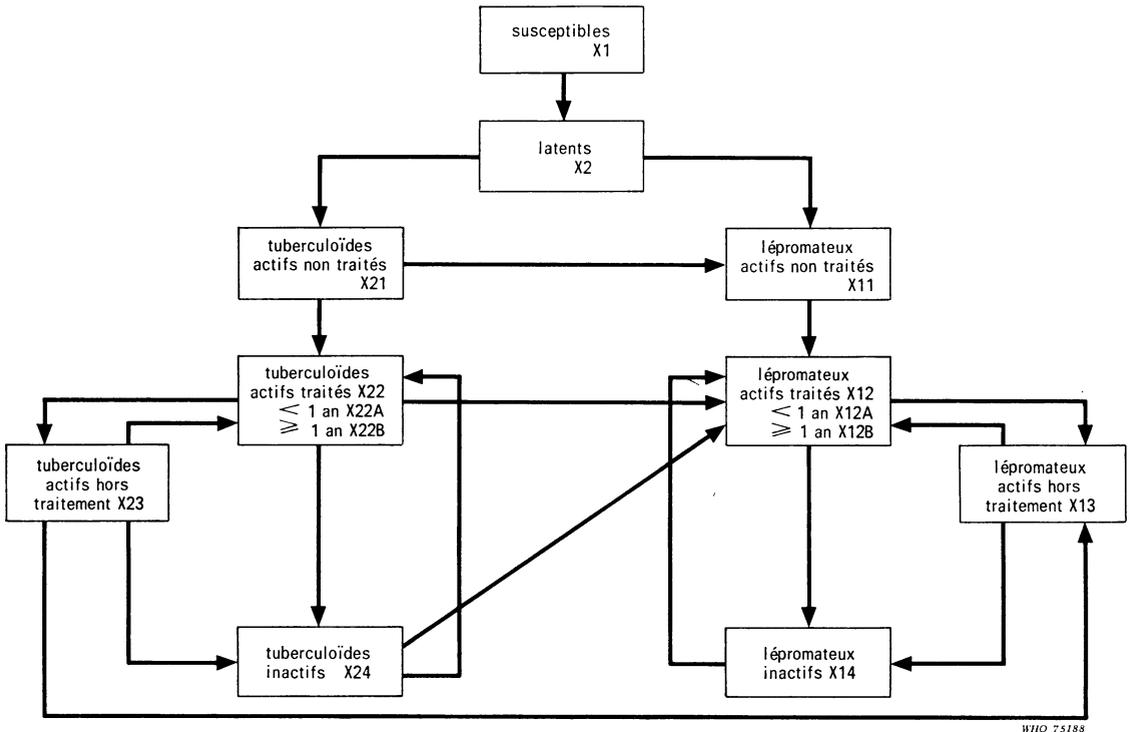
¹ Professeur d'Epidémiologie, Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, et Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique.

² Directeur du Service de Recherche opérationnelle, Arthur Andersen & Co., Bruxelles.

³ Médecin-Directeur, Leprosy Center, Polambakkam, Inde.

⁴ Associée de Recherche, Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain, Bruxelles.

⁵ Chargé de Cours, Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain, Bruxelles.



WHO 75188

Fig. 1. Structure du modèle.

des importants phénomènes de retard que cette caractéristique introduit dans la dynamique du modèle. Le temps de latence (ou temps d'incubation) sera considéré comme une variable aléatoire dont la distribution devra être estimée.

Actif: individu présentant des symptômes de lèpre pouvant être décelés par les méthodes actuellement disponibles. Un individu actif constitue une source d'infection et peut transmettre la maladie. La forme indéterminée que revêt souvent la maladie dans les premiers stades n'est pas incluse dans la structure du modèle, car elle ne présente pas d'intérêt au point de vue de la dynamique de celui-ci. Les malades indéterminés ont donc été classés d'emblée soit comme lépromateux soit comme tuberculoïdes selon l'évolution ultérieure de leur maladie. Tant pour l'état traité que pour l'état non traité, le modèle postule une transition directe de l'état tuberculoïde à l'état lépromateux, correspondant à la forme borderline (ou dimorphe). Cette forme de transition n'est donc pas considérée explicitement. Les malades classés cliniquement dans la forme borderline ont été, dans

le modèle, assimilés aux lépromateux, sauf s'il s'agit de malades tuberculoïdes ayant fait un épisode transitoire considéré comme borderline et retournés ensuite à la forme tuberculoïde.

Traité: individu soumis au traitement. Le passage de l'état actif non traité à l'état actif traité correspond à la détection. Le temps de séjour dans l'état actif non traité correspond à la durée moyenne qui s'écoule entre l'apparition de la maladie et sa détection. Elle est fonction de l'intensité des moyens mis en œuvre par la campagne.

Inactif: individu atteint par la maladie qui n'est plus capable de la transmettre par suite du traitement. La transition de l'état actif traité à l'état inactif est déterminée par une décision clinique. Quoique les statistiques de lèpre fassent habituellement la distinction entre malades inactifs et malades guéris, il n'en a pas été tenu compte dans le modèle. En effet, il s'agit d'une distinction basée sur un critère administratif (maintien ou suspension d'un traitement de consolidation). On a postulé que le

pouvoir infectieux était nul dans les deux cas, et que le taux de récurrence était identique chez les malades inactifs soumis ou non à un traitement de consolidation.

Les malades inactifs de l'une ou l'autre forme peuvent réactiver. Ils rejoignent alors la classe des actifs traités.

On postule ici que le traitement intervient sans délai dès l'apparition de la réactivation.

Hors traitement: individu actif qui n'est plus traité pendant une année calendrier.

Hypothèses propres au modèle

Les hypothèses suivantes ont été posées:

1. La lèpre ne peut être contractée que par contact avec un malade de la lèpre (en d'autres termes, il n'y a pas de réservoir extra-humain, le malade symptomatique constituant la seule source d'infection).

2. Les nouveau-nés sont indemnes.

3. Tous les individus sont susceptibles de contracter la lèpre s'ils sont exposés à un contact effectif.

4. La maladie peut se développer sous l'une ou l'autre forme: le type ouvert (lépromateux et borderline), et le type tuberculoïde.

5. Le sujet infecté passe par une phase d'infection inapparente (latence) avant que la maladie n'apparaisse. Une forme latente ne régresse pas, évoluant nécessairement, sauf décès, vers la maladie.

6. Le type tuberculoïde peut se transformer en type lépromateux; l'inverse n'est pas vrai.

7. Il n'y a pas de guérison (passage à l'état inactif) sans traitement.

8. Tous les malades d'une classe donnée sont soumis à la même probabilité de guérison, la seule variable intervenant étant la durée de séjour dans cet état.

9. Il n'existe aucune relation entre le type de lèpre présenté par le cas primaire et le type de lèpre développé par le cas secondaire qui en résulte.

10. La structure d'âge de la population reste constante.

11. Les migrations dans et hors de la région considérée n'interviennent pas dans la dynamique de la maladie.

Comme dans tout modèle, la réalité est ainsi fortement simplifiée.

Forme du modèle

Le modèle est du type macroscopique et déterministe. Il est macroscopique en ce qu'il se propose de décrire l'évolution de l'incidence et de la prévalence de la maladie pour l'ensemble d'une population ou d'une sous-population, par opposition à un modèle décrivant cette évolution au niveau du foyer ou de l'individu lui-même. Ceci permet de prendre une approche déterministe, c'est-à-dire de considérer les prévalences et les incidences en valeur moyenne, sans se préoccuper de leur variabilité. En conséquence, si le modèle reconnaît le caractère aléatoire de certaines variables, il ne tient compte que de l'espérance mathématique de ces variables.

Le modèle consiste en une série d'équations exprimant le nombre d'individus qui passent de l'un à l'autre des 10 états définis ci-dessus au cours d'un intervalle de temps. Le temps est traité comme une variable discrète. L'intervalle de temps adopté est égal à une année; les données historiques que nous avons utilisées pour l'estimation des paramètres sont annuelles et n'auraient pas permis la validation d'un modèle à intervalle plus court. L'évolution relativement lente de la maladie qu'est la lèpre permet d'ailleurs de considérer cet intervalle comme acceptable.

A chacune des transitions possibles figurant au diagramme de la figure 1, correspond une équation, ce qui donne 19 équations de transition au total. Il faut ajouter à ces 19 équations les équations exprimant les décès d'individus dans chaque état, au cours d'un intervalle de temps, soit 10 équations de décès ou une pour chaque état.

Les effectifs de chaque état au début d'un intervalle de temps correspondent aux effectifs de cet état au début de l'intervalle de temps précédent augmentés du nombre d'individus entrant, et diminués du nombre d'individus sortant au cours de cet intervalle.

Notations

$X_i(t)$: effectifs de l'état i au début de l'année t

$I_{i,j}(t)$: nombre d'individus sortant de l'état i , et entrant dans l'état j au cours de l'année t

$m_{i,j}$: taux annuel de transformation de l'état i à l'état j

- $p_{i,j}$: probabilité de passage de l'état i à l'état j
- $\varphi_{i,j}(k)$: probabilité qu'un individu, entré dans l'état i au cours de l'année t , sorte de l'état i pour rentrer dans l'état j au cours de l'année $t+k$, conditionnelle sur le passage de l'état i à l'état j
 $k=1, 2, \dots, t_{i,j}$
- A: ensemble des états actifs, c'est-à-dire pouvant transmettre la maladie
 $\{ A = 11, 12A, 12B, 13, 21, 22A, 22B, 23 \}$
- δ_i : pouvoir infectieux de l'état actif i , ϵ, A ; nombre moyen de susceptibles infectés en un an par un individu appartenant à l'état actif i
- λ : taux de naissance annuel de la population totale

Equations de transition

Les équations de transition appartiennent à l'un des deux types suivants:

$$1. I_{i,j}(t) = m_{i,j} X_i(t) \tag{1}$$

Cette équation est fondée sur une fonction de probabilité de temps de séjour dans l'état i de la forme négative exponentielle.

$$2. I_{i,j}(t) = p_{i,j} \sum_{k=1}^{t_{i,j}} \varphi_{i,j}(k) \sum_h I_{h,i}(t-k) \tag{2}$$

Cette équation est fondée sur une fonction de probabilité quelconque de temps de séjour dans l'état i , conditionnelle sur le passage à l'état j . La somme $\sum_h I_{h,i}(t-k)$ est prise sur toutes les transitions à l'état i , telles qu'indiquées à la figure 1.

L'équation du type 1 a été utilisée lorsque les taux moyens observés sur le terrain à Polambakkam étaient faibles ($m_{i,j} < 0,004$) au cours de la période d'observation 1961-1970, et/ou lorsque la variance entre taux annuels observés pendant la même période était assez basse pour admettre l'hypothèse de distribution négative exponentielle avec un niveau de confiance de 90%.

L'équation du deuxième type a été utilisée dans les autres cas: ceux-ci correspondent aux transitions à partir de l'état latent et des états actifs traités.

Les équations de transition sont reprises dans le tableau 1.

Tableau 1. Equations de transition

-
- (3) $I_{1,2}(t) = \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t)$
 - (4) $I_{2,11}(t) = p_{2,11} \sum_{k=1}^{t_{2,11}} \varphi_{2,11}(k) \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t-k)$
 - (5) $I_{2,21}(t) = p_{2,21} \sum_{k=1}^{t_{2,21}} \varphi_{2,21}(k) \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t-k)$
 - (6) $I_{2,31}(t) = p_{2,31} \sum_{k=1}^{t_{2,31}} \varphi_{2,31}(k) \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t-k)$
 - (7) $I_{11,12}(t) = m_{11,12} X_{11}(t)$
 - (8) $I_{12,14}(t) = p_{12,14} \sum_{k=1}^{t_{12,14}} \varphi_{12,14}(k) \sum_{j \in B} I_{j,12}(t-k)$
 $B = \{ 11, 13, 14, 22, 24 \}$
 - (9) $I_{12,13}(t) = p_{12,13} \sum_{k=1}^{t_{12,13}} \varphi_{12,13}(k) \sum_{j \in B} I_{j,12}(t-k)$
 - (10) $I_{j2,31}(t) = p_{j2,31} \sum_{k=1}^{t_{j2,31}} \varphi_{j2,31}(k) \sum_{j \in B} I_{j,12}(t-k)$
 - (11) $I_{13,12}(t) = m_{13,12} X_{13}(t)$
 - (12) $I_{13,14}(t) = m_{13,14} X_{13}(t)$
 - (13) $I_{14,12}(t) = m_{14,12} X_{14}(t)$
 - (14) $I_{21,11}(t) = m_{21,11} X_{21}(t)$
 - (15) $I_{21,22}(t) = m_{21,22} X_{21}(t)$
 - (16) $I_{22,24}(t) = p_{22,24} \sum_{k=1}^{t_{22,24}} \varphi_{22,24}(k) \sum_{j \in C} I_{j,22}(t-k)$
 $\{ C = 21, 23, 24 \}$
 - (17) $I_{22,23}(t) = p_{22,23} \sum_{k=1}^{t_{22,23}} \varphi_{22,23}(k) \sum_{j \in C} I_{j,22}(t-k)$
 - (18) $I_{22,12}(t) = p_{22,12} \sum_{k=1}^{t_{22,12}} \varphi_{22,12}(k) \sum_{j \in C} I_{j,22}(t-k)$
 - (19) $I_{22,31}(t) = p_{22,31} \sum_{k=1}^{t_{22,31}} \varphi_{22,31}(k) \sum_{j \in C} I_{j,22}(t-k)$
 - (20) $I_{23,13}(t) = m_{23,13} X_{23}(t)$
 - (21) $I_{23,22}(t) = m_{23,22} X_{23}(t)$
 - (22) $I_{23,24}(t) = m_{23,24} X_{23}(t)$
 - (23) $I_{24,12}(t) = m_{24,12} X_{24}(t)$
 - (24) $I_{24,22}(t) = m_{24,22} X_{24}(t)$
 - (25) $I_{1,31}(t) = m_{1,31} X_1(t)$
- équations exprimant les décès pour tous les états i , états 2, 12 et 22 exceptés.
-

Equations d'état

La forme générale des équations d'état est:

$$(26) \quad X_i(t+1) = X_i(t) + \sum_j I_{j,i}(t) - \sum_h I_{i,h}(t)$$

les sommes sont prises sur les transitions possibles, comme indiquées au diagramme de la figure 1, et comprennent également les décès.

L'équation de l'état susceptible comprend de plus les naissances.

$$(27) \quad X_1(t+1) = X_1(t) - m_{1,31} X_1(t) + \lambda \sum_i X_i(t)$$

L'effectif dans l'état infectieux traité est divisé en nombre d'individus traités moins d'un an, et en nombre d'individus traités un an ou plus, comme suit:

$$(28) \quad X_{12A}(t+1) = \sum_{j \in B} I_{j,12}(t) \quad B = \{13,11,14,22,24\}$$

$$(29) \quad X_{12B}(t+1) = X_{12}(t+1) - X_{12A}(t+1)$$

$$(30) \quad X_{22A}(t+1) = \sum_{j \in C} I_{j,22}(t) \quad C = \{21,23,24\}$$

$$(31) \quad X_{22B}(t+1) = X_{22}(t+1) - X_{22A}(t+1)$$

ESTIMATION DES PARAMÈTRES

En vue d'établir pour chaque paramètre défini dans les équations ci-dessus, des valeurs numériques représentatives d'une population et d'une campagne, nous disposons des données du « Hemerijckx Leprosy Center » à Polambakkam (Inde).

Ces données couvrent une période de 16 ans (1955-1970). Elles ont été transcrites sur fiches individuelles retraçant l'évolution de chaque malade à intervalles annuels. Elles se rapportent aux 35 262 malades dépistés dans la zone de contrôle au cours de cette période représentant au total 320 663 années-personnes d'observation.

Taux de transition $m_{i,j}$

Un taux de transition moyen $m_{i,j}$ a été calculé pour chacune des transitions exprimées par un taux, sur les dix dernières années d'observation.

$$(32) \quad m_{i,j} = \frac{\sum_t I_{i,j}(t)}{\sum_t X_i(t)} \quad t = 1961 \text{ à } 1970$$

Tableau 2. Taux de transition $m_{i,j}$

Transitions autres que décès		Décès	
Transitions	Taux estimé	Transitions	Taux estimé
13,12	0,3169	11,31	0,0172
13,14	0,0967	13,31	0,0392
14,12	0,0200	14,31	0,0119
21,11	0,0017		
23,13	0,0024	21,31	0,0086
23,22	0,1434	23,31	0,0141
23,24	0,1696	24,31	0,0088
24,12	0,0012		
24,22	0,0104		
		1,31	0,0200

Taux de naissance (population totale) : $\lambda = 0,0300$

L'homogénéité des taux annuels a été vérifiée par un test fondé sur la distribution χ^2 .

Les taux de transition utilisés sont repris dans le tableau 2.

Pouvoirs infectieux δ_i , probabilités $p_{2,j}$ et $\varphi_{2,j}(k)$

Les pouvoirs infectieux δ_i , ainsi que les probabilités de la forme lépromateuse $p_{2,11}$ ou tuberculoïde $p_{2,21}$ et les probabilités de temps de latence $\varphi_{2,11}(k)$ et $\varphi_{2,21}(k)$ ont été estimés par une méthode de moindres carrés.

Afin de disposer d'un nombre d'observations suffisant pour pouvoir appliquer la méthode, on a utilisé les données statistiques disponibles sur le nombre d'individus dans chaque état, au niveau de huit zones géographiques distinctes.

Les variables suivantes sont utilisées:

$Y_i(t)$: nombre de latents devenus lépromateux au cours de l'année t dans la zone j ($t=1955$ à 1970 ; $j=1$ à 8)

$Z_j(t)$: nombre de latents devenus tuberculoïdes au cours de l'année t dans la zone j

$X_{i,j}(t)$: nombre d'individus ayant appartenu à la classe i d'individus actifs au début de l'année t dans la zone j

$\hat{Y}_j(t)$: estimateur de $y_j(t)$

$\hat{Z}_j(t)$: estimateur de $z_j(t)$

Les prédictions ont porté sur les années 1965 à 1969, en fonction des effectifs d'états actifs au cours

Tableau 3. Pouvoirs infectieux; distributions du temps de latence; probabilités de la forme tuberculoïde ou lépromateuse

Etat i	Pouvoir infectieux $\delta_i \times 100$
11	45,0
12 A	45,0
12 B	1,0
13	28,0
21	13,0
22 A	13,0
22 B	0,3
23	8,0

Année de latence k	Probabilité de temps de séjour		
	Lépromateux $\varphi_{2,11}(k)$	Tuberculoïdes $\varphi_{2,21}(k)$	Décès pendant la latence $\varphi_{2,31}(k)$
1	0,271	0,028	0,234
2	0,332	0,158	0,203
3	0,206	0,244	0,172
4	0,105	0,225	0,141
5	0,050	0,161	0,109
6	0,023	0,100	0,078
7	0,009	0,055	0,047
8	0,004	0,029	0,016
	1,000	1,000	1,000
Temps moyen	2,2 années	4 années	

Probabilité de la forme lépromateuse: $p_{2,11} = 0,131$
 Probabilité de la forme tuberculoïde: $p_{2,21} = 0,774$
 Probabilité de décès pendant la latence: $p_{2,31} = 0,095$

des 8 années antérieures, ce qui limite la durée maximale du temps de latence à 8 ans.

$$(33) \quad t_{2,11} = t_{2,21} = 8 \text{ ans}$$

Par application des équations (2) et (3), la somme des carrés à minimiser s'exprime comme suit:

$$(34) \quad F[\delta_i, p_{2,11}, p_{2,21}, \varphi_{2,11}(k), \varphi_{2,21}(k)] =$$

$$\sum_{j=1}^8 \sum_{t=1965}^{t=1969} [\hat{Y}_j(t) - Y_j(t)]^2 + [\hat{Z}_j(t) - Z_j(t)]^2$$

où $\hat{Y}_j(t)$ et $\hat{Z}_j(t)$ sont calculés comme suit, par application des équations (2) et (3):

$$(35) \quad \hat{Y}_j(t) = p_{2,11} \sum_{k=1}^8 \varphi_{2,11}(k) \sum_{i \in A} \delta_i X_{i,j}(t-k)$$

$$(36) \quad \hat{Z}_j(t) = p_{2,21} \sum_{k=1}^8 \varphi_{2,21}(k) \sum_{i \in A} \delta_i X_{i,j}(t-k)$$

Afin de réduire le nombre de variables dont dépend la fonction F, qui se monte à 26 variables, on a choisi de représenter les probabilités $\varphi_{2,11}(k)$ et $\varphi_{2,21}(k)$ au moyen de la fonction de distribution gamma, qui est définie par deux paramètres.

Les résultats de l'estimation sont donnés dans le tableau 3.

En ce qui concerne les probabilités de temps de séjour, conditionnelles sur le décès pendant la latence, on a posé l'hypothèse d'une distribution triangulaire. Cette hypothèse n'a, du reste, pas d'influence sur les résultats du modèle.

Autres probabilités de temps de séjour dans un état

Les autres probabilités de temps de séjour, à savoir celles dans les états actifs traités 12 et 22, ainsi que les probabilités de transition correspondantes, ont été estimées directement à partir des données de Polambakkam disponibles sur 16 années.

Les chiffres correspondants figurent dans le tableau 4.

Effectifs initiaux $X_1(t)$ et transitions antérieures $I_{i,j}(t-k)$

Les conditions initiales et transitions antérieures, nécessaires à l'utilisation du modèle pour une prévision couvrant les années postérieures à 1970, ont été obtenues directement à partir des données de Polambakkam, mis à part les cas ci-dessous.

En ce qui concerne les états 11 et 21, les effectifs en début d'année t ont été estimés comme suit:

$$(37) \quad X_{11}(t) = I_{11,12}(t) / m_{11,12}$$

$$(38) \quad X_{21}(t) = I_{21,22}(t) / m_{21,22}$$

Les effectifs dans l'état latent au début de l'année t=1 ont été estimés par l'équation:

$$(39) \quad X_2(t) = \sum_{k=2}^8 \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t-k)$$

Tableau 4. Probabilités de temps de séjour dans les états infectieux 12 et 22 et probabilités de transition correspondantes ^a

Probabilité de temps de séjour	Année (= k)															Probabilité de transition
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
$\varphi_{12,13}(k)$	0,361	0,265	0,149	0,087	0,048	0,040	0,016	0,013	0,008	0,005	0,005	0,003	—	—	—	$p_{12,13} = 0,377$
$\varphi_{12,14}(k)$	0,112	0,128	0,154	0,128	0,104	0,100	0,102	0,085	0,047	0,021	0,009	0,004	0,002	0,002	0,002	$p_{12,14} = 0,531$
$\varphi_{12,31}(k)$	0,283	0,239	0,138	0,116	0,053	0,050	0,044	0,019	0,020	0,012	0,009	0,011	0,002	0,003	0,001	$p_{12,31} = 0,092$
$\varphi_{22,12}(k)$	0,404	0,419	0,086	0,066	0,005	0,010	0,010	—	—	—	—	—	—	—	—	$p_{22,12} = 0,007$
$\varphi_{22,23}(k)$	0,514	0,296	0,122	0,043	0,015	0,006	0,002	0,002	—	—	—	—	—	—	—	$p_{22,23} = 0,469$
$\varphi_{22,24}(k)$	0,349	0,308	0,187	0,106	0,048	0,002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$p_{22,24} = 0,502$
$\varphi_{22,31}(k)$	0,444	0,269	0,122	0,081	0,034	0,016	0,014	0,005	0,009	0,002	0,002	0,002	—	—	—	$p_{22,31} = 0,022$

^a Les bornes supérieures de la variable aléatoire k ont été fixées à 15 ans pour toutes les fonctions de probabilité dont les valeurs sont données ci-dessus.

$$[1 - \sum_{n=1}^{k-1} p_{2,11} \varphi_{2,11}(n) + p_{2,21} \varphi_{2,21}(n) + p_{2,31} \varphi_{2,31}(n)] + \sum_{i \in A} \delta_i X_i(t-1).$$

Cette équation est dérivée directement des équations (4), (5) et (6).

RÉSULTATS

Ce modèle a été utilisé pour simuler sur ordinateur l'incidence et la prévalence de la lèpre au cours d'une période de 20 ans, dans diverses situations épidémiologiques (fig. 2 à 5, tableau 5).

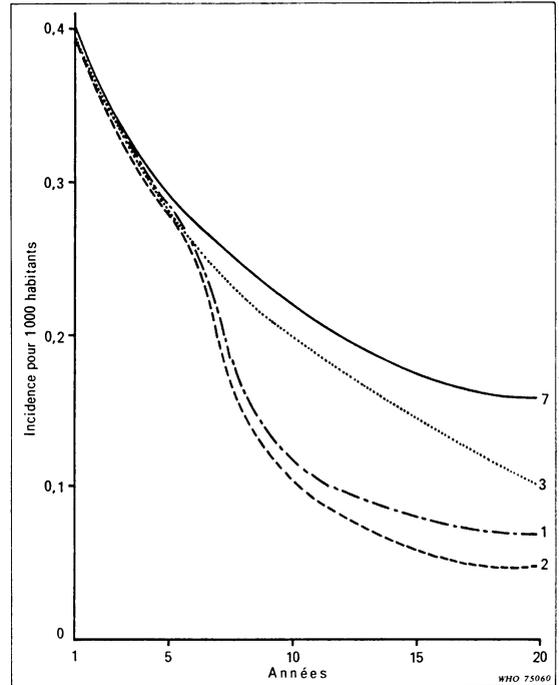


Fig. 2. Incidence, prédiction sur 20 ans, nouveaux cas lépromateux actifs (simulations 1, 2, 3).

1. Vaccination de 50% de la population par un vaccin inefficace pour prévenir la lèpre, mais efficace à 100% pour empêcher le développement de la maladie sous la forme lépromateuse.
2. Vaccination de 50% de la population par un vaccin efficace à 100% pour prévenir la lèpre.
3. Réduction de 50% dans le taux annuel d'abandon du traitement par les malades atteints de maladie active.
7. Méthodes actuelles de contrôle maintenues sans changement.

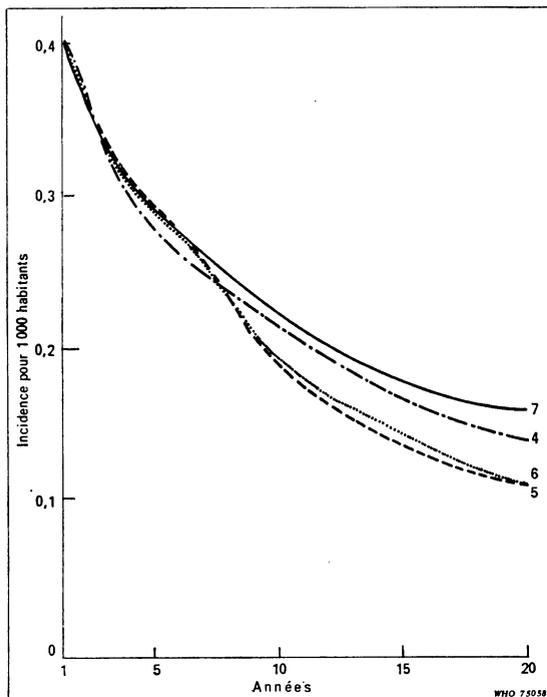


Fig. 3. Incidence, prédiction sur 20 ans, nouveaux cas lépromateux actifs (simulations 4, 5, 6).

4. Réduction de 16 à 13 mois du délai entre l'apparition de la maladie et la mise en traitement.
5. Isolement de 80% des malades lépromateux durant la première année suivant le dépistage, et de 50% au cours des années suivantes.
6. Isolement de 80% des malades lépromateux limité à la première année suivant le dépistage.
7. Méthodes actuelles de contrôle maintenues sans changement.

1. Mesures actuelles de contrôle maintenues inchangées (dépistage spontané des cas avec couverture totale de la population, traitement ambulatoire hebdomadaire par les sulfones).

2. Vaccination de 50% de la population totale, et maintien de cette couverture par un vaccin dont l'effet se limite à entraîner le développement de la maladie sous la forme tuberculoïde chez 100% des vaccinés infectés.

3. Vaccination de 50% de la population totale, et maintien de cette couverture par un vaccin conférant une protection contre la lèpre à 100% de la population vaccinée.

4. Mesures appropriées d'éducation sanitaire, maintenues pendant toute la période de simulation,

réduisant de 50% les taux d'abandon de traitement chez les malades atteints de l'un ou l'autre type de la maladie.

5. Intensification du dépistage précoce, maintenue durant toute la période de simulation, augmentant le taux de détection annuel de 75% à 90%.

6. Isolement strict de 80% des malades lépromateux durant la première année suivant le dépistage, et de 50% des malades traités depuis plus d'un an.

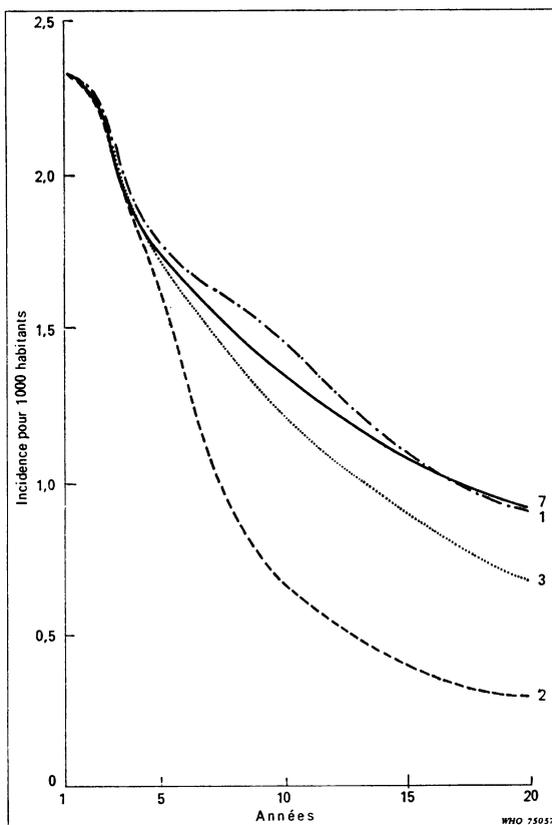


Fig. 4. Incidence, prédiction sur 20 ans, nouveaux cas tuberculoïdes actifs (simulations 1, 2, 3).

1. Vaccination de 50% de la population par un vaccin inefficace pour prévenir la lèpre, mais efficace à 100% pour empêcher le développement de la maladie sous la forme lépromateuse.

2. Vaccination de 50% de la population par un vaccin efficace à 100% pour prévenir la lèpre.

3. Réduction de 50% dans le taux annuel d'abandon du traitement par les malades atteints de maladie active.

7. Méthodes actuelles de contrôle maintenues sans changement.

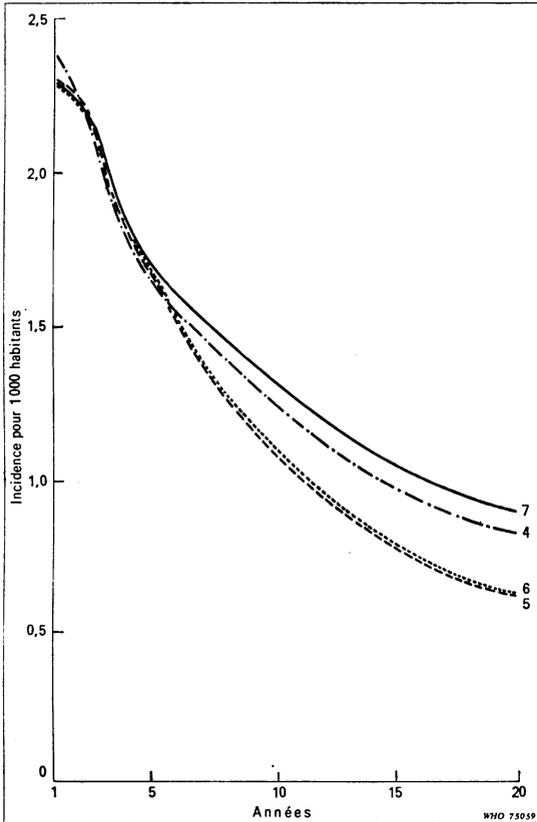


Fig. 5. Incidence, prédiction sur 20 ans, nouveaux cas tuberculoïdes actifs (simulations 4, 5, 6).

4. Réduction de 16 à 13 mois du délai entre l'apparition de la maladie et la mise en traitement.
5. Isolement de 80% des malades lépromateux durant la première année suivant le dépistage, et de 50% au cours des années suivantes.
6. Isolement de 80% des malades lépromateux limité à la première année suivant le dépistage.
7. Méthodes actuelles de contrôle maintenues sans changement.

7. Isolement strict et temporaire de 80% des lépromateux limité à la première année suivant le dépistage.

Ces résultats permettent d'évaluer l'efficacité des mesures actuellement appliquées en vue de contrôler la lèpre dans la région étudiée. L'examen des valeurs de prédiction montre que l'on peut s'attendre à une réduction de 60% environ de l'incidence de ces taux après 20 ans. Parmi les méthodes de contrôle envisagées, la vaccination spécifique constitue sans contredit la mesure la plus efficace. Une vaccination de ce

type limitée à 50% de la population et maintenue au cours des années permettrait de réduire l'incidence à 15% de son niveau de départ après 20 ans. Par contre, une vaccination non spécifique dont l'effet serait de prévenir le développement d'une forme lépromateuse, sans empêcher pour autant l'apparition de la lèpre, serait nettement moins efficace.

Il est intéressant de noter à cet égard que tel serait l'effet que l'on attribue généralement au BCG (4).

Une augmentation de 75 à 90% du taux de détection annuel, correspondant à un dépistage plus précoce réduisant de 16 à 13 mois le délai moyen écoulé entre l'apparition des symptômes et la mise en traitement, se révèle être la moins efficace parmi les mesures proposées. Par contre, une réduction de 50% dans le taux d'abandon du traitement, maintenue au cours des années, réduit de près de moitié le nombre de nouveaux cas attendus après 20 ans.

La ségrégation des lépromateux, quoique dotée d'un certain effet à long terme, semble peu avantageuse. Comme on peut s'y attendre, une prolongation de la ségrégation au-delà de la première année après le dépistage ne présente aucun avantage sur une ségrégation limitée à un an.

Les simulations font clairement apparaître le délai qui s'écoule avant que l'efficacité de la vaccination ne se manifeste (fig. 2). En effet, la vaccination prévient l'infection lépreuse et son effet ne se manifeste par une réduction de l'incidence qu'après un certain temps après la mise en œuvre de cette mesure, correspondant à la période de latence. L'augmentation temporaire du nombre de malades tuberculoïdes suite à une vaccination spécifique consistant à modifier le type de lèpre est apparente (fig. 4).

DISCUSSION

Le modèle a été soumis à un nombre limité de simulations, afin de vérifier son fonctionnement. Avant d'envisager son application à d'autres populations, il importe de discuter les valeurs fournies par l'estimation des paramètres d'infection et de temps de latence, et de passer en revue certaines limitations résultant des simplifications introduites.

En vue de généraliser éventuellement ce modèle épidémiométrique, il est nécessaire de le mettre à l'épreuve dans d'autres régions. Ceci requiert que soient auparavant identifiées certaines conditions épidémiologiques propres à la région pour laquelle il a été initialement développé, et dont dépend sa validité.

Tableau 5. Incidences simulées après 20 ans, à la suite de l'application de diverses mesures de contrôle

Simulation a ^a	Incidence après 20 ans (pour 1000 habitants)					
	Total	Réduction (%)	Lépromateux	Réduction (%)	Tuberculoïdes	Réduction (%)
Valeurs initiales	2,71	—	0,40	—	2,31	—
Mesures inchangées	1,08	60,1	0,16	60,0	0,92	60,2
1.	0,98	63,8	0,07	82,5	0,91	60,6
2.	0,34	87,4	0,05	87,5	0,29	87,4
3.	0,80	70,5	0,11	72,5	0,69	70,1
4.	0,99	63,5	0,14	65,0	0,85	63,2
5.	0,76	72,0	0,11	72,5	0,65	71,9
6.	0,78	71,2	0,11	72,5	0,67	71,0

^a a1 : vaccination de 50% de la population par un vaccin inefficace pour prévenir la lèpre, mais efficace à 100% pour empêcher le développement de la maladie sous la forme lépromateuse.

a2 : vaccination de 50% de la population par un vaccin efficace à 100% pour prévenir la lèpre.

a3 : réduction de 50% dans le taux annuel d'abandon du traitement par les malades atteints de maladie active.

a4 : augmentation de 75 à 90% du taux de détection annuel.

a5 : isolement de 80% des malades lépromateux durant la première année suivant le dépistage, et de 50% au cours des années suivantes.

a6 : isolement de 80% des malades lépromateux limité à la première année suivant le dépistage.

Estimation des paramètres

En ce qui concerne le pouvoir infectieux des malades actifs, il est frappant de constater que l'analyse statistique menée pour estimer les pouvoirs d'infection des différentes classes livre des résultats qui coïncident étroitement avec les taux d'attaque observés par Doull et Guinto aux Philippines (1) chez des contacts domiciliaires de malades lépromateux et tuberculoïdes, et ceci malgré des différences considérables de prévalence dans les deux régions (20 pour 1000 à Polambakkam, 2 pour 1000 à Cebu) (5, 6). Le pouvoir infectieux des malades lépromateux apparaît ici aussi quatre fois plus élevé que celui des malades tuberculoïdes.

La constatation d'un pouvoir d'infection très réduit chez les malades traités depuis plus d'un an est en accord avec les études menées *in vitro* chez l'animal, qui indiquent une diminution rapide du pouvoir infectieux à la suite du traitement sulfoné. Elle rejoint également l'observation qui a été faite de différences de taux d'attaque chez des enfants de parents atteints de lèpre, selon qu'ils sont nés avant ou après la mise en traitement de leurs parents (7).

Il serait intéressant d'étudier le pouvoir infectieux de malades lépromateux traités pour des périodes plus courtes qu'une année. En effet, les études *in vitro* suggèrent qu'une réduction importante du pou-

voir infectieux pourrait survenir après un nombre limité de mois de traitement par les sulfones. Une telle analyse n'est pas possible dans le cadre de cette étude, les données ayant été enregistrées à des intervalles de temps annuels.

Le modèle fait apparaître clairement l'importance relative de l'intervention des malades tuberculoïdes et lépromateux dans la transmission de la lèpre. Malgré leur pouvoir d'infection considérablement moindre, les malades atteints de la forme tuberculoïde constituent, du fait de leur nombre, un réservoir beaucoup plus important que les lépromateux. Dans les régions où ces derniers ne constituent qu'une faible proportion des malades de la lèpre, il est parfois préconisé de les isoler de manière sélective. Une telle mesure, sur le plan du contrôle, est, à long terme, sans effet notable.

L'importance relative des diverses classes de malades pour la dissémination de la lèpre dans la population étudiée peut être illustrée en rapportant le pouvoir infectieux moyen de chaque classe à la grandeur du réservoir constitué par cette classe.

La distribution de la durée de latence (ou d'incubation) dans la lèpre n'est pas connue. En attendant la mise au point d'un test immunologique spécifique permettant de reconnaître l'infection lépreuse inapparente (8, 9), la durée d'incubation peut être déduite approximativement d'observations fortuites

de cas où la contamination peut être localisée dans le temps, tels les enfants nés en léproserie, les migrants, ou des cas exceptionnels d'inoculation accidentelle.

Les estimations obtenues à ce sujet par l'analyse statistique présentent certaines particularités. Les durées de latence calculées pour le modèle indiquent 4 années d'incubation moyenne pour la lèpre tuberculoïde, ce qui concorde avec les valeurs généralement avancées (10), et 2,2 années pour la lèpre lépromateuse. Cette dernière estimation paraît particulièrement faible, d'autant plus que la distribution fait état d'une durée de latence d'une année chez 27% des malades.

Simplification

Ce modèle, dans son état actuel, présente deux simplifications qui doivent être mentionnées: l'absence de différenciation des paramètres en fonction de l'âge, et la méconnaissance d'une classe éventuelle de malades hébergeant des bacilles résistant au traitement, et donc à pouvoir infectieux persistant.

La simplification qui consiste à ne pas tenir compte de l'âge affecte particulièrement les prédictions de prévalence à long terme, la population malade étant soumise à des taux de mortalité plus élevés à mesure qu'elle entre dans des classes d'âge supérieures. Il en résulte que les valeurs prédites sont vraisemblablement surestimées.

Une analyse de la fréquence cumulée des guérisons dans cette population a montré que la probabilité de guérison d'un cas lépromateux devient presque nulle après 10 ans. On peut donc supposer qu'il se développe à la longue un réservoir infectieux persistant, dont il faudra tenir compte pour les prévisions d'incidence à long terme.

Par ailleurs, les différentes simulations ne tiennent pas compte des interactions mutuelles des diverses mesures de contrôle. Il est par exemple vraisemblable que l'instauration d'une ségrégation stricte des lépromateux, même temporaire, aurait comme effet un allongement du délai moyen qui s'écoule entre l'apparition de la lèpre et la détection, les malades se dérobant au dépistage par crainte d'être isolés.

Généralisation du modèle

Dans sa forme actuelle, le modèle peut servir à prédire les tendances à long terme de l'épidémiologie de la lèpre dans la population étudiée et à simuler l'effet que l'on peut attendre de diverses mesures de contrôle, hypothétiques ou réelles. A cet égard, il

présente un intérêt certain pour le choix des stratégies à appliquer et pour l'évaluation de l'efficacité des méthodes actuelles de lutte contre la lèpre dans la région considérée.

Pour qu'ils puissent être généralisés à d'autres populations, il faut que les paramètres se rapportant au pouvoir infectieux des diverses classes de malades et à la distribution des temps de latence, estimés dans une situation donnée, soient également valables dans d'autres populations où les conditions épidémiologiques sont similaires. Ceci exige que le modèle soit mis à l'épreuve dans d'autres régions. Le choix de ces régions doit tenir compte d'un certain nombre de facteurs épidémiologiques, implicites au modèle dans sa forme actuelle. Parmi ces facteurs, il faut citer: 1) la densité de la population; 2) un mélange homogène de cette population, tous les individus susceptibles ayant la même probabilité d'entrer en contact avec les malades infectieux, ceci excluant une incidence différentielle associée au niveau socio-économique, le cloisonnement social, une transmission à caractère familial dans des régions à prévalence faible, de même que l'existence de foyers géographiques localisés; 3) un taux compensé de migrations entre la région d'étude et les régions limitrophes.

Il serait également souhaitable de valider ce modèle dans une région où l'incidence de la lèpre est constante. En effet, dans le cas présent, les simulations ont été effectuées à partir d'une situation épidémiologique en évolution, l'incidence montrant une tendance constante à la diminution. Cette absence d'état d'équilibre au départ soulève des objections d'ordre méthodologique. Néanmoins, il est impossible de trouver une région telle qu'il serait possible d'y récolter les données épidémiologiques nécessaires, alors que la population serait soustraite au traitement ou à tout autre effort pour contrôler la maladie. A supposer qu'une telle région existât, le maintien de la situation existante se heurterait d'ailleurs, à juste titre, à des difficultés d'ordre éthique.

CONCLUSIONS

La dynamique de la lèpre, telle qu'elle se présente dans un contexte épidémiologique donné, peut être représentée par un modèle épidémiométrique. Les incidences annuelles ont été prédites comme une fonction dépendant des variables suivantes: le nombre de cas infectieux dépistés et non dépistés, lépromateux et non lépromateux, traités moins d'un an, plus d'un an, ou ayant abandonné le traitement. Les paramètres d'infection liés à ces différentes

classes, de même que les durées de latence entre la contamination et l'apparition de la maladie, dans les deux types polaires de l'affection, ont été déterminés.

Des prédictions d'incidence sur 20 années, pour les deux types de lèpre, ont été établies pour la région considérée. Il apparaît peu licite d'émettre des prédictions à plus long terme, les conditions de transmission pouvant changer au cours du temps, suite à une diminution de la prévalence, ou en rapport avec les transformations du contexte épidémiologique.

Ces prédictions, en fournissant une mesure de la réduction d'incidence au cours du temps, permettent d'évaluer l'efficacité des méthodes de contrôle de la lèpre mises en œuvre dans la région.

Pour les deux types de lèpre, l'incidence a été réduite à 40% des valeurs initiales. Si l'on peut en conclure que les méthodes actuelles, basées sur le dépistage systématique et sur le traitement ambulatoire de masse, sont dotées d'une efficacité indiscutable, il apparaît clairement aussi que le contrôle de la lèpre est une entreprise de longue haleine, exigeant la poursuite soutenue et sans relâche des efforts entrepris.

Ces données doivent être gardées à l'esprit lorsqu'il s'agit de décider et de planifier en matière de contrôle de la lèpre. Maîtriser la lèpre, pour ne pas parler de l'éradiquer, n'est pas l'affaire d'une, ni même de quelques années. Les ressources à y consacrer doivent être prévues dans une perspective de temps s'étendant sur plusieurs décennies. Ceci plaide en faveur d'une approche intégrée, combinant les

efforts de lutte contre la lèpre avec les activités générales des services de santé.

Dans l'état actuel de nos connaissances, vu les moyens de lutte à notre disposition, et sans tenir compte de considérations économiques, il apparaît dès à présent que le renforcement de l'assiduité au traitement des malades, tant lépromateux que tuberculoïdes, doit particulièrement retenir l'attention. Les simulations font apparaître que des mesures visant à prévenir l'abandon de traitement se révéleront plus efficaces à long terme pour réduire l'incidence, et vraisemblablement moins coûteuses aussi, qu'un dépistage plus précoce ou que l'isolement des malades lépromateux.

Ces résultats plaident en faveur du développement d'activités soigneusement étudiées dans le domaine de l'éducation sanitaire. Ils justifient également les trop rares recherches entreprises en vue d'étudier l'attitude des malades face à la maladie et à la thérapeutique. Les études sociologiques dans le domaine de la lèpre devraient être intensifiées.

L'efficacité remarquable que l'on pourrait attendre d'une vaccination spécifique contre la lèpre, telle qu'elle ressort des simulations effectuées, tranche avec la lenteur d'action dont témoignent, à des degrés divers, toutes les autres mesures de contrôle envisagées. Ceci permet d'établir sur des bases objectives le caractère hautement prioritaire, pour le contrôle de la maladie, des recherches portant sur la microbiologie des mycobactéries et susceptibles de mener à la mise au point d'une méthode de vaccination efficace.

REMERCIEMENTS

Cette recherche a été entièrement réalisée grâce à un subside de l'ELEP (Fédération européenne des Associations contre la Lèpre), auquel ont contribué les associations suivantes: Amis du Père Damien (Belgique), le Secours aux Léproux (Canada), Fondations Raoul Follereau (France), Amici dei Lebbrosi (Italie), Fondations Raoul Follereau (Luxembourg), Ordre de Malte (Genève, Suisse).

Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciements à tout le personnel du Hemerijckx Leprosy Center de Polambakkam, Inde, ayant collaboré à cette étude, et particulièrement à M. L. Alex et à M^{lle} C. Lanthier, responsables de la récolte et du collationnement des données statistiques.

SUMMARY

AN EPIDEMETRIC MODEL OF LEPROSY

The authors describe an epidemetric model of leprosy elaborated with the aim of evaluating the long-term efficacy of control measures (systematic case-finding and mass ambulatory treatment) and simulating the effects

of other control methods on incidence. The model was based on data concerning 35 262 cases observed during the period 1955-70 in the Polambakkam region of India. One of the main difficulties encountered was the lack

of epidemiological data indicating the relative importance of different forms of leprosy as sources of infection. Furthermore, the prevalence and the duration of sub-clinical disease could not be determined. In order to overcome these problems, a method was developed for estimating the infectivity of the lepromatous and tuberculoid forms of leprosy according to the duration and assiduity of treatment, as well as the distribution of the incubation period. The evolution of incidence over the past 20 years was simulated on the computer. The forecast indicates that, if the current control measures were

maintained without change, a 60% reduction in the incidence of both forms of leprosy would be achieved in 20 years. Various control measures were simulated—vaccination with a vaccine preventing the development of lepromatous leprosy or with a hypothetical specific vaccine; intensification of case-finding; a reduction in the rate of treatment default; and selective segregation of lepromatous patients. The results obtained are discussed with a view to establishing priorities in leprosy research and defining the strategies to be adopted in future control programmes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DOULL, J. A. ET AL. *Int. J. Leprosy*, **10**: 107-122 (1942).
 2. REES, R. J. W. *Brit. J. exp. Path.*, **45**: 207-218 (1964).
 3. WATERS, M. F. R. & REES, R. J. W. *Int. J. Leprosy*, **30**: 266-277 (1962).
 4. SOUZA CAMPOS, N. *Rev. bras. Leprol.*, **25**: 349-365 (1957).
 5. DOULL, J. A. ET AL. *Int. J. Leprosy*, **4**: 141-169 (1936).
 6. VELLUT, C. M. ET AL. In: *Abstracts of the Xth International Congress of Leprosy*, Bergen, 13-18 August 1973, pp. 126-127.
 7. WORTH, R. M. & WONG, K. O. *Int. J. Leprosy*, **39**: 745-749 (1971).
 8. GODAL, T. ET AL. *Int. J. Leprosy*, **40**: 243-250 (1972).
 9. GODAL, T. & NEGASSI, K. *Brit. med. J.*, **3**: 557-559 (1973).
 10. FELDMAN, R. A. In: *Abstracts of the Xth International Congress of Leprosy*, Bergen, 13-18 August 1973, pp. 194-195.
-